

Elektrostimulation verhindert die altersbedingte Atrophie der Muskulatur beim Menschen

Helmut Kern (1,2), Stefan Loeffler (2), Samantha Burggraf (2), Hannah Fruhmann (2), Jan Cvecka (3), Milan Sedliak (3), Laura Barberi (4), Manuela De Rossi (4), Antonio Musarò (4), Ugo Carraro (5), Simone Mosole (2,5), Sandra Zampieri (2,5)

(1) Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Wilhelminenspital, Vienna; (2) Ludwig Boltzmann Institute of Electrical Stimulation and Physical Rehabilitation, Vienna, Austria; (3) Faculty of Sports and Physical Education, Comenius University, Bratislava, Slovakia; (4) DAHFMO-Unit of Histology and Medical Embryology, IIM, La Sapienza University of Rome, Italy; (5) Laboratory of Translation Myology, Department of Biomedical Sciences, University of Padova, Italy

Abstract

Electrical stimulation counteracts muscle atrophy associated with aging in humans

Functional and structural muscle decline is a major problem during aging. Our goal was to improve in old subjects quadriceps m. force and mobility functional performances (stair test, chair rise test, timed up and go test) with neuromuscular electrical stimulation (9 weeks, 2-3times/week, 20-30 minutes per session). Furthermore we performed histological and biological molecular analyses of vastus lateralis m. biopsies. Our findings demonstrate that electrical stimulation significantly improved mobility functional performances and muscle histological characteristics and molecular markers.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov: NCT01679977

Key Words: electrical stimulation, FES, NMES, senior, muscle decline, aging, atrophy

European Journal Translational Myology - Basic Applied Myology 2013; 23 (3): 105-108

Zusammenfassung

Ein großes Problem bei Senioren ist der zunehmende Funktions- und Kraftverlust. Wir haben versucht eine Verbesserung der Kraft und Funktion [Stiegen steigen, Aufstehen, Niedersetzen, Gehen] mit funktioneller Elektrostimulation (9 Wochen, 2-3x/Woche, 20-30 Minuten) der Quadrizepsmuskulatur zu erzielen. Zusätzlich wurden Muskelbiopsien durchgeführt, die histologisch und molekularbiologisch analysiert wurden. Durch funktionelle Elektrostimulation konnte eine deutliche Verbesserung der Muskelfunktion, der Histologie als auch der Molekularbiologischen Marker erzielt werden.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov: NCT01679977

Schlüsselwörter: Senioren, Alter, Elektrostimulation, FES, NMES, Muskelschwäche, Atrophie

Mit zunehmendem Alter nimmt Kraft, Funktion und Muskelmasse ab, letztere im Ausmaß von ca. ungefähr einem Drittel alle 20 Jahre, sogar bei Leistungssportlern [13,22]. Die effizienteste Methode der altersbedingten Muskelschwäche, Morbidität und

Mortalität entgegenzuwirken ist körperliches Training [11,20,29]. Eine Alternative zur Muskelaktivierung und Verbesserung der Muskelfunktionen ist die funktionelle Elektrostimulation (FES, NMES) [4,8,9,12,15,16-19,21,26,29-31]. Die molekularen Mechanismen, die durch willkürliches Muskeltraining und/oder FES getriggert werden und einen anabolen Effekt auf die Skelettmuskulatur bewirken, müssen noch genauer untersucht werden [1-3,5-7,10,32,33].

Ziel der Studie war es zu untersuchen ob 1. FES die gleichen positiven Effekte wie willkürliches, Training hervorrufen kann und 2. die funktionellen und histologischen Effekte zu analysieren.

Für die Untersuchungen wurden freiwillige, männliche, untrainierte Senioren mit durchschnittlich 70 Jahren ausgewählt. Vor und nach einem 9-wöchigen Training mit FES (2-3x pro Woche, 20-30 Minuten Elektrostimulation) wurden die Probanden einer Kraftmessung des M. quadriceps, einer Anzahl von Tests zur Überprüfung der funktionellen Eigenschaften und einer Muskelbiopsie unterzogen.

Die Ergebnisse der funktionellen Tests wie des Guralnik Scores, des Chair-Rise- und des Timed-Up-

Elektrostimulation verhindert die altersbedingte Atrophie der Muskulatur beim Menschen

European Journal Translational Myology - Basic Applied Myology 2013; 23 (3): 105-108

Go-Tests [14, 26-28] waren nach dem Training signifikant besser. Die Kraftwerte des M. quadriceps waren gebessert zeigten aber keine Signifikanz. Der mittlere Muskelfaserdurchmesser zeigte eine signifikante Zunahme, durch Hypertrophie der Typ II Fasern, und deren prozentuelle Zunahme der Faseranzahl.

Mit Immunfluoreszenz konnten in über 80% der Biopsien post-Training mehrere N-CAM positive Muskelzellen nachgewiesen werden, was auf aktivierte Satellitenzellen hinweist. Dagegen waren vor der Elektrostimulation in den Biopsien keine N-CAM positiven Zellen vorhanden.

Gen-Expression und post-transkriptionelle Steuermechanismen (mRNA und miRNA) wurden mittels Polymerase Chain Reaction (PCR) analysiert [2,6,10]. Die real time PCR Analyse zeigte das FES Training eine signifikante Steigerung der mRNA Expression von IGF-1 fördert, was auf die anabolen Faktoren und wichtige Modulatoren für Muskelwachstum und Muskelregeneration hinweist.

Durch die Analyse der bindewebsfördernden Matrixkomponenten mittels real time PCR konnten wir eine signifikante Aufregulation von Kollagen Typ I und III in den elektrostimulierten Muskeln nachweisen. Interessanterweise war die Erhöhung der Marker für die extrazelluläre Matrix und die fibrotischen Regulatoren nicht assoziiert mit einer Zunahme/Ansammlung von Bindegewebe in der Muskulatur, wie durch die histologischen Analysen bestätigt. Dies kann als Hinweis interpretiert werden, dass der Wiederaufbau der extrazellulären Matrix durch FES gefördert wird, vor allem durch Plastizität von Endomysium, Permysium und Sehnen, die die muskuläre Verbesserung begleitet.

Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass FES bei 70-jährigen untrainierten, gesunden Senioren der altersbedingten Muskelschwäche entgegenwirkt. Durch 1. gesteigerte Expression von IGF-1 und den relevanten Markern für die Aktivierung der Satellitenzellen und Myoblasten; 2. durch Förderung der extrazellulären Matrix; sowie 3. Verminderung des Muskelschwunds durch Typ II Faservergrößerung und deren Vermehrung; und durch 4. Erhöhung der Widerstandsfähigkeit des Muskel gegenüber mechanischen Spannungen oder Schädigungen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Elektrostimulation (Schwellstromtherapie des M Quadriceps über 9 Wochen) den altersbedingten Veränderungen hinsichtlich Struktur und Funktion der Muskulatur entgegenwirkt und deutlich bessere Alltagsbelastungen und Rehabilitation ermöglicht.

Danksagung

Finanziell unterstützt durch den Europäischen Regionalentwicklungsfond – Programm zur grenzüberschreitenden Kooperation Slowakei-Österreich

2007 - 2013 (Interreg-IVa), Projekt Mobilität im Alter, MOBIL, N_00033

(Partner: Ludwig Boltzmann für Elektrostimulation und Physikalische Rehabilitation, Österreich, Zentrum für Medizinische Physik und Biomedizinische Technik, Medizinische Universität Wien, Österreich und Faculty of Physical Education and Sports, Comenius University in Bratislava, Slowakei).

Korrespondenzadresse

Prim. Univ.-Prof. DDr. Helmut Kern, Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Wilhelminenspital, Montleartstraße 37, A-1160 Wien, Österreich

e-mail: wil.pys.kern-forschung@wienkav.at

Literatur

1. Biral D, Kern H, Adami N, Boncompagni S, Protasi F, Carraro U. Atrophy-resistant fibers in permanent peripheral denervation of human skeletal muscle. *Neurol Res.* 2008; 30: 137-44.
2. Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech.* 2013; 6: 25-39.
3. Boncompagni S, d'Amelio L, Fulle S, Fanò G, Protasi F. Progressive disorganization of the excitation-contraction coupling apparatus in aging human skeletal muscle as revealed by electron microscopy: a possible role in the decline of muscle performance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61: 995-1008.
4. Boncompagni S, Kern H, Rossini K, Hofer C, Mayr W, Carraro U, Protasi F. Structural differentiation of skeletal muscle fibers in the absence of innervation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104:19339-19344
5. Boncompagni S, Protasi F, Franzini-Armstrong C. Sequential stages in the age-dependent gradual formation and accumulation of tubular aggregates in fast twitch muscle fibers: SERCA and calsequestrin involvement. *Age (Dordr).* 2012; 34: 27-41.
6. Cacchiarelli D, Martone J, Girardi E, Cesana M, Incitti T, Morlando M, Nicoletti C, Santini T, Sthandier O, Barberi L, Auricchio A, Musarò A, Bozzoni I. MicroRNAs involved in molecular circuitries relevant for the Duchenne muscular dystrophy pathogenesis are controlled by the dystrophin/nNOS pathway. *Cell Metab.* 2010; 12: 341-351.
7. Carraro U, Catani C, Biral D. Selective maintenance of neurotrophically regulated proteins in denervated rat diaphragm. 1979; 63: 469-475.
8. Carraro U, Rossini K, Mayr W, Kern H. Muscle fiber regeneration in human permanent lower motoneuron denervation: relevance to safety and effectiveness of FES-training, which induces

Elektrostimulation verhindert die altersbedingte Atrophie der Muskulatur beim Menschen

European Journal Translational Myology - Basic Applied Myology 2013; 23 (3): 105-108

- muscle recovery in SCI subjects. *Artif Organs*. 2005; 29: 187-91.
9. Carraro U, Rossini K., Zanin ME, Degani AM, C. Rizzi C, Mayr W, Kern H. Induced myogenesis in long-term permanent denervation: perspective role in functional electrical stimulation of denervated legs in humans. *Basic Appl Myol* 2002; 12: 53-63.
 10. Carosio S, Berardinelli MG, Aucello M, Musarò A. Impact of ageing on muscle cell regeneration. *Ageing Res Rev*. 2011; 10: 35-42.
 11. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Sivarajan Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL, Pollock ML. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1996; 94: 857-862.
 12. Gargiulo P, Reynisson PJ, Helgason B, Kern H, Mayr W, Ingvarsson P, Helgason T, Carraro U. Muscle, tendons, and bone: structural changes during denervation and FES treatment. *Neurol Res* 2011; 33: -758.
 13. Gava P, Kern H, Carraro U. Age-related decline of skeletal muscle power in master athletes. *European Journal Translational Myology / Basic Applied Myology* 2013; 23: 60.
 14. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994 ; 49: M85-94.
 15. Kern H, Boncompagni S, Rossini K, Mayr W, Fanò G, Zanin ME, Podhorska-Okolow M, Protasi F, Carraro U. Long-term denervation in humans causes degeneration of both contractile and excitation-contraction coupling apparatus that can be reversed by functional electrical stimulation (FES). A role for myofiber regeneration? *J Neuropath Exp Neurol* 2004; 63: 919-931.
 16. Kern H, Carraro U, Adami N, Biral D, Hofer C, Forstner C, Mödlin M, Vogelauer M, Pond A, Boncompagni S, Paolini C, Mayr W, Protasi F, Zampieri S. Home-based functional electrical stimulation rescues permanently denervated muscles in paraplegic patients with complete lower motor neuron lesion. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010; 24: 709-21.
 17. Kern H, Hofer C, Mödlin M, Mayr W, Vindigni V, Zampieri S, Boncompagni S, Protasi F, Carraro U. Stable muscle atrophy in long-term paraplegics with complete upper motor neuron lesion from 3- to 20-year SCI. *Spinal Cord* 2008; 46: 293-304.
 18. Kern H, Hofer Ch, Mayr W, Boncompagni S, Carraro U, Protasi F, Mödlin M, Straub C, Vogelauer M, Löffler S. Chapter: Elektrostimulation komplett denervierter Muskulatur. In Fialka-Moser V. *Kompodium Physikalische Medizin und Rehabilitation*. SpringerWienNewYork. 2012 [1st. Pub. 2001] pp 445-456. ISBN: 978-3-7091-0466-8.
 19. Krenn M, Haller M, Bijak M, Unger E, Hofer C, Kern H, Mayr W. Safe neuromuscular electrical stimulator designed for the elderly. *Artif Organs* 2011; 35: 253-256.
 20. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS Jr. Exercise intensity and longevity in men. *The Harvard Alumni Health Study*. *JAMA*. 1995; 273: 1179-1184.
 21. Maddocks M, Gao W, Higginson IJ, Wilcock A. Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;1:CD009419.
 22. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Frontiers in Physiology* 2012; 3: 260-278.
 23. Miura M, Seki K, Ito O, Handa Y, Kohzuki M. Electrical stimulation of the abdomen preserves motor performance in the inactive elderly: a randomized controlled trial. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228: 93-101.
 24. Nuhr MJ, Pette D, Berger R, Quittan M, Crevenna R, Huelsman M, Wiesinger GF, Moser P, Fialka-Moser V, Pacher R. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2004 Jan;25(2):136-43.
 25. Quittan M, Wiesinger GF, Sturm B, Puig S, Mayr W, Sochor A, Paternostro T, Resch KL, Pacher R, Fialka-Moser V. Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2001 Mar;80(3):206-14; quiz 215-6, 224.
 26. Sarabon N, Loeffler S, Fruhmann H, Burggraf S, Kern H. Reduction and technical simplification of testing protocol for walking based on repeatability analyses: An Interreg IVa pilot study. *European Journal of Translational Myology-Based and Applied Myology* 2010; 1: 181-86.
 27. Sarabon N, Rosker J, Loeffler S, Kern H. Sensitivity of body sway parameters during quiet standing to manipulation of support surface size.

Elektrostimulation verhindert die altersbedingte Atrophie der Muskulatur beim Menschen

European Journal Translational Myology - Basic Applied Myology 2013; 23 (3): 105-108

Journal of Sport Science and Medicine 2010; 9: 431-38.

28. Sarabon N, Rosker J, Loeffler S, Kern H. The effect of vision elimination during quiet stance tasks with different feet positions. *Gait Posture*. 2013 Apr 5. doi:pii: S0966-6362(13)00159-8. 10.1016/j.gaitpost.2013.03.005. [Epub ahead of print]
29. Sarabon N, Loeffler S, Cvecka J, Sedliak M, Kern H. Strength training in elderly people improves static balance: a randomized controlled trial. *European Journal Translational Myology / Basic Applied Myology* 2013; 23: 85-90.
30. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain* 2003; 4: 109-121.
31. Vaz MA, Baroni BM, Geremia JM, Lanferdini FJ, Mayer A, Arampatzis A, Herzog W. Neuromuscular electrical stimulation (NMES) reduces structural and functional losses of quadriceps muscle and improves health status in patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Res* 2013; 31: 511-516.
32. Zampieri S, Doria A, Adami N, Biral D, Vecchiato M, Savastano S, Corbianco S, Carraro U, Merigliano S. Subclinical myopathy in patients affected with newly diagnosed colorectal cancer at clinical onset of disease: evidence from skeletal muscle biopsies. *Neurol Res*. 2010; 32: 20-25.
33. Zampieri S, Valente M, Adami N, Biral D, Ghirardello A, Rampudda ME, Vecchiato M, Sarzo G, Corbianco S, Kern H, Carraro U, Bassetto F, Merigliano S, Doria A. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 449-453.